限局性眼球白児症を伴ったヒトおよび 白猫の先天性難聴

九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

菅 文朗

はじめに

遺伝性難聴の中には眼の異常を伴って発現するものがあり、その種類は多様である。Konigsmark¹⁾によればそれらは鞍鼻・近視・白内障を伴った優性遺伝による難聴、近視・末梢神経障害・骨格異常を伴った優性遺伝による難聴、近視を伴った劣性遺伝による難聴、網膜色素変性を伴った Usher 病²⁾³⁾、劣性遺伝による失調性多発神経炎を伴った Refsum 病、網膜変性・糖尿病肥満症を伴った劣性遺伝による Alström 病、網膜剝離・筋萎縮症・精神発育遅延を伴った劣性遺伝による難聴、視神経萎縮・若年性糖尿病を伴った難聴、多発性神経・視神経萎縮を伴った難聴、Waardenburg 症候群⁴⁾、白児症を伴った優性遺伝による難聴、van der Hoeve 病などに分類されている。

著者は青色虹彩をもった白猫の遺伝性難聴例について電気生理学のおよび病理組織学的観察を行っていたが、その後、日本人の中で青色虹彩を伴った先天性難聴を数症例経験したので、両者を比較検討し、眼色調異常を伴った先天性難聴について考察を加えたい。

観 察

ヒト：症例は7才から19才までの5例で、いずれも日本人女子であった。1例の父は虹彩色調異常を伴わない先天ろうであった。他の4例では両親の血族結婚や近親者のろうはみられなかった。染色体検査は1例に施行されたが異常はなかった。

虹彩は4例では両側とも同じように青色 (isochromia iridis) であった。ただ、7才の1例のみは左虹彩は全体が青色、右虹彩は9～12時にかけて黒褐色で他は青色 (unilateral partial heterochromia iridis) であった (図1)。眼底検査では全例とも色素が少なく、白子様であり、限局性眼球白児症との診断であった。頭髮はいずれも黒褐色であり、白髪はなかった。heterochromia iridis のある7才の例では重唇があり、内眼角間距離はやや広く37mmあった。14才の1例では内

図 1

図 2

眼角間距離は35mmであったが、鼻根部は幾分高めであった。

純音聴力検査では全ろうが2例、亜全ろうが3例であった。標準型オージオメータの最大出力でも反応が得られない例では時に30dB増幅のブースタを用いて聴力検査を行った。図2は前述の7才例のオージオグラムである。残聴があるものは低・中音域に多かった。語音は全例とも聴取し得なかった。自発眼振およ

び頭位眼振はなかった。caloric test では両側の canal paresis が4例、1側のみの canal paresis が1例であった。平衡障害に対する視性代償機能は良好であった。これらの症例の詳細については既に報告したことがあるので省略する²⁾。

ネコ・7匹の白猫について観察した。猫の聴覚は behavioral audiometry と誘発脳波によって判定した。behavioral audiometry は防音室内で125~8,000Hz 純音について行い、Neff and Hind によって測定された値⁹⁾を基準として判定した。誘発脳波測定は塩酸クロールプロマジン25mg/Kg と塩酸プロメサジン25mg/Kg を腹腔内に注射した状態で行った。測定電極は頭頂部に、比較電極は耳介後部においた。検査音として500 msec. 持続, 50msec rise decay time の250~8,000Hz tone pip を10秒間隔で20回与え、誘発脳波を EPUT アナログコンピュータにより加算平均し、反応域値を求めた。

7匹の中の4匹では behavioral audiometry でも、誘発脳波測定によっても、その域値は Neff and Hind の報告した域値に較べてどの周波数でもほぼ30dB 以内にあった。この4匹は正常群とした。他の3匹では behavioral audiometry でも、誘発脳波でもその反応域値は著しく上昇していた。この3匹はろうとみなした。この群の中の1匹は両側虹彩が青色の成熟牡猫、他の2匹は親子の牝猫で、いずれも右虹彩が青色で左虹彩は淡緑褐色であった。子猫は生後9カ月であっ

た。図3は95dB および105dB SPL の1,000Hz tone pip に対する正常白猫とろう白猫の誘発加算脳波を示す。図の左列は正常猫で明瞭な反応がみられるが、右列のろう猫ではこの音圧でも反応がみられない。

次に、ネブプタール麻酔下に中耳骨胞を開放し、蝸牛窓膜にあてた電極から蝸牛マイクロホン電位, summing potential および聴神経活動電位を測定した。前2者の測定には500~10,000Hz tone pip を、後者の測定には click を用いた。10 μ V peak-to-peak の蝸牛マイクロホン電位が測定されるための2,000~8,000Hz の検査音の音圧は正常群では0~20dB SPL であったが、ろう群では100dB の音に対しても痕跡的にしか蝸牛マイクロホン電位や summing potential が測定されなかった。聴神経活動電位についても同様で、正常群では70dB SPL の click によって明瞭な活動電位が測定されたが、ろう群では全く反応がみられなかった。図4の左列は正常猫で測定された蝸牛マイクロホン電位 (CM), summing potential (SP) および聴神経活動電位 (AP) である。本例では正電位を上方へ、負電位を下方へ向かうように記録した。従って、聴神経活動電位の N_1 , N_2 は下方への spike としてみられる。また、summing potential をより明瞭に現わすために記録に low pass filter (0.6~600Hz) を用いたので、高音域の検査音に対する蝸牛マイクロホン電位は実際よりも小さく記録されている。図4の右列はろう猫での測定で、蝸牛マイクロホン電位, summing

図 3

CORTICAL EVOKED POTENTIAL

SUMMED RESPONSE TO 20 TONE PULSES

図 4

(0.6 - 600 cps PASS FILTER)

potential, 聴神経活動電位はいずれも記録されなかった。ただ、ろうと思われていた生後9カ月の牝猫では青色虹彩と同側の右耳は電位が測定されなかったが、淡緑褐色の虹彩と同側の左耳には正常な電位がみられた。この例では組織学的検査でも異常は右耳のみにみられ、左耳は正常であった。すなわち、青色虹彩と同側の一側性難聴であると思われた。この問題については既に記載したことがあるので詳しくは述べない⁷⁾。

これらの観察に続いて、3mol KCl 溶液をみたしたガラス毛细管微小電極を用いて蝸牛内の静止直流電位を測定した。蝸牛窓から蝸牛管へ向かって微小電極を

刺入して行くと、正常猫の基底膜では負の静止電位が、蝸牛管では正の静止電位が測定された。微小電極の大きさや刺入速度などによって、基底膜の負電位には相当大きなばらつきがみられたが、蝸牛管内の正電位の大きさはどの例でもほぼ一定で80~90mV程度であった。ろう猫ではいずれの例でも基底膜の負電位は測定されたが、さらに電極を進めても正電位は測定されなかった。

電気生理学的測定を終った動物は生理食塩水で生体灌流後、10%ホルマリンで固定した。摘出した内耳はEDTAで脱灰し、18 μ の厚さの切片を作製、ヘマトキ

シリ・エオジン染色後、光学顕微鏡で観察した。

蝸牛電位が測定されなかった内耳にはいずれも Scheibe 型の蝸牛・球形嚢変性がみられた。すなわち、血管条は著しく萎縮してほとんど認められず、ラセン器はその形をとどめていなかった。蓋膜は丸くなり、一層の上皮で覆われた個所が多かった。ライスネル膜は血管条壁や基底膜に接着し、蝸牛管は著しく虚脱しており、全く消失している回転もあった。外ラセン溝細胞には空胞性変性がみられた。これらの異常は蝸牛の全回転にわたってみられた。ラセン神経節にも萎縮が著しかったが、それは基底回転側で特に強かった。ただ、生後 9 カ月の若い猫のみはラセン神経節の萎縮が比較的軽度であった。

図 5 はろう白猫の蝸牛基底回転を示す。この例ではライスネル膜は基底膜に完全に接着し、蝸牛管腔は消失しており、血管条やラセン器はみられない。蓋膜は巻き込まれているように見える。ラセン神経節の萎縮は著しく、ごく少数の神経節細胞が存在しているにすぎない。

前庭・半規管での異常は球形嚢の虚脱と球形嚢斑の変性であった。光学顕微鏡下では卵形嚢や半規管には異常をみとめなかった。図 6 はろう白猫の著しく変性した球形嚢斑と虚脱した球形嚢を示す。

これらろう白猫の内耳のメラニン色素について詳細に観察したが、一側ろうと思われた症例の卵形嚢斑附近と半規管膨大部に少量の黒色色素がみられた他には存在しなかった。

考 接

青色虹彩をもつろう白猫の内耳病変は典型的な Scheibe 型の cochleo-saccular degeneration である。病理組織学的にはラセン器の変性が著しく、ラセン神経節にも萎縮がみられ、また蝸牛マイクロホン電位や聴神経活動電位も痕跡的にしか測定されないもので、蝸牛に著しい機能障害が生じていることがわかる。私共の得た新しい発見はこの型の障害のある内耳では蝸牛管に存在すべき正の静止電位が消失していることを知ったことである。図 5 のごとく蝸牛管の虚脱が著しく、ライスネル膜が基底膜に癒着して内リンパ腔が消失している例では勿論のことであるが、電位測定後の組織検査で蝸牛管が大きさは減少していてもなお存在していることが確かめられた例でも、蝸牛管腔内で正の静止電位は測定されなかった。このことは Scheibe 型の cochleo-saccular degeneration では蝸牛管内の液

図 5

図 6

は内リンパとしての特有なイオン組成を失っており、恐らく外リンパと同様の組成となっていることを示唆しているといえよう。この型の内耳障害は血管系の萎縮によって生じた内耳液生産機能の低下によるものと一般に理解されている。しかし、杉浦は Hedlund ろう白色ミンクの cochleo-saccular degeneration で球形嚢膜の断裂がみられた例があったことを報告しており、この部よりの内リンパ漏出も原因の一つとしている⁸⁾。蝸牛管内の静止電位が消失しているのは球形嚢部における内・外リンパの短絡によるものであるかも知れない。

ヒトにおけるこの種の難聴例の病理組織学的観察は極めて乏しい。気管支肺炎によって死亡した 3 才半女子の Waardenburg 症候群症例が Fisch によって報告されており、コルチ器の消失、血管条とラセン神経節の萎縮が観察されている⁹⁾。前庭、半規管には異常がなかったと記されている。

Lindeman による Waardenburg 症候群の1例では cochleo-saccular malformation と思われたと述べられている¹⁰⁾。Fisch による記載がろう白猫の病理組織学的所見と相違する点は球形嚢についてであるが、前庭部の顕微鏡写真が掲載されていないので何とも判断できない。さらに、Fisch の報告の写真ではライスネル膜の状態がはっきりせず、文中にも記述がないので不明であるが、他の構造の変化からみて、蝸牛管は強く虚脱、ライスネル膜は基底膜や血管条に完全に接着している可能性が十分に考えられる。恐らく、ヒトにおけるこの型の難聴ではろう白猫と同様な内耳病変がおこっているのではあるまいか。

Scheibe 型の内耳障害は先天性の発育障害によるものではなく、一旦完成した内耳がその後何らかの原因で変性に陥入ったものと理解されている。Bosher によれば遺伝性難聴の白猫の内耳病変は生後5日目から認められるようになり、生後21日目までには完了する急速な変性であるとされている¹¹⁾。ヒトの限局性眼球白児症を伴った難聴が白猫の内耳障害と類似した病変によるものとすれば、それは実は先天性難聴というよりは、先天性に素因があり出生後に発現する障害であるのかも知れない。もしもそうであるとすれば、フェニルケトン尿症の脳障害が防止できるように、将来、このような難聴の発現を防止できるようになることも、あながち夢ではあるまい。

次に、前庭障害についてふれたい。限局性眼球白児症を伴った先天ろうのヒト5症例の中で5例9耳は canal paresis であった。ろう白猫では caloric test は施行しなかったが、光学顕微鏡による病理組織検査では障害は球形嚢に局限し、卵形嚢と半規管は正常であるようにみえた。もしも、ヒトと白猫にみられるこの型の内耳障害が類似したものであるとすれば、半規管や卵形嚢部が正常でも球形嚢に障害があれば、caloric test で canal paresis として現われるということになる。caloric test は半規管の機能検査であると漠然と理解していたが、その考えに修正を加えるべきなのかも知れない。あるいは光学顕微鏡の level では観察し得ない変化が半規管部に存在していると理解すべきかも知れない。または杉浦の指摘した球形嚢膜の断裂⁹⁾の有無が caloric test の成績を左右しているのかもわからない。cochleo-saccular type の内耳障害が推測される遺伝性難聴の中には caloric test で正常反応が得られる例とそうでない例とがある。一口に Scheibe 型の cochleo-saccular degeneration といっても、今後さらに

細かく分類されて行くべきものではないだろうか。

限局性眼球白児症を伴ったヒトの先天ろう5症例の中で、低音域において気導と骨導聴力の域値に著しい差があったものが2例4耳あった。その1例は右耳では250Hz で65dB、500Hz で50dB、左耳では250Hz で50dB、500Hz で35dB、1,000Hz で40dB の air-bone gap があった。また、他の1例では250Hz で両耳とも35dB 以上の air-bone gap があった。勿論、これらの例の鼓膜所見には異常がなかった。

感性性難聴症例においてしばしば経験する低音域におけるこのような大きな air-bone gap は一般に骨導の vibrotactile なものによるものとする説と vestibular hearing によるものとする説の二つによって説明されている。後者では特に球形嚢斑の働きが重要視されている。ヒトの症例の内耳病変が Scheibe 型の cochleo-saccular degeneration であると仮定するならば、低音域における良好な骨導聴力は vestibular hearing、特に球形嚢斑の働きによるものとする説は受け入れ難くなる。勿論、骨導聴力は皮下組織の厚さや外・中耳の形態の個人差によっても左右されよう。著者は高度な感性性難聴における低音域骨導聴力の良し悪しはラセン神経の萎縮の程度とも関係があるのではないかと考えているが、この問題は本文の目的からはずれるので他の機会にゆずりたい。

白猫にみられる難聴は Bosher らの研究によると優性遺伝によるものとされている。難聴の遺伝性の penetrance はしかしながらおよそ80%にすぎないとされている¹¹⁾。ヒトにみられる Waardenburg 症候群も常染色体性の優性遺伝であるとされている¹²⁾。

他方、日本人のこの種の難聴については少々様子が異っており、遺伝関係の認められなかった症例が数多く報告されている。小倉による Waardenburg 症候群の3症例¹³⁾や、岡本¹³⁾、熊本¹⁴⁾、東城¹⁵⁾、永谷¹⁶⁾、松本¹⁷⁾によって報告された heterochromia iridis を伴った先天性難聴症例ではいずれも遺伝関係が認められていない。また、楠原¹⁸⁾、松崎¹⁹⁾、生駒²⁰⁾によって報告された isochromia iridis の青色虹彩を伴った先天性難聴症例でも近親者に難聴が発見されていない。生駒は突然変異によるものであらうと推論している。本論文のヒト5症例の中で近親者に難聴があったのは1例のみであり、他の4例には遺伝関係を立証する手がかりは得られなかった。従って、これが遺伝性疾患であるとしても、劣性遺伝によるものと考えた方がより妥当であらう。限局性眼球白児症を伴ったヒトと白猫の先

天性難聴の遺伝様式は異なっているようであるが、その病変には類似点が多く、この種の動物の観察がヒトの先天性難聴の病態を解明して行くうえで重要な手がかりとなろう。

結 語

ヒトにみられた限局性眼球白児症を伴った先天性難聴 5 例の臨床的観察と青色虹彩をもった白猫の先天性難聴 3 例の病態生理学および病組織学的観察とを比較検討した。ろう白猫の病変は Scheibe 型の cochleo-saccular degeneration であり、ヒトの症例にも同様な障害がおこっていると思われることを過去の文献から考察した。猫の蝸牛内静止電位を測定した結果、この型の内耳障害は内リンパの異常に基くものであることを電気生理学的に証明した。ヒト症例の大部分には canal paresis があったが、ろう白猫の半規管と卵形嚢には形態的な異常がみられず、この矛盾は今後の課題として残された。

本研究に御協力下さった鬼木信乃夫先生、大野新治先生、田原睦郎先生、宮本成章先生、永吉実光先生および Karl W. Hattler, Ph. D. に感謝する。

本文の一部は第16回日本オージオロジー学会総会(1971年9月15日)において発表した。

Partial Albinism of the Eye and Congenital Deafness in Man and White Cats

By

Fumiro Suga, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Faculty
of Medicine, Kyushu University, Fukuoka,
Japan

Comparative studies of congenitally deaf human and white cats with partial albinism of the eyeball were made. Pathology of inner ear lesion in man was explained by electrophysiological and histopathological data obtained from the deaf white cat. Absence of the endocochlear resting potential in the deaf white cat indicated an ionic alternation of endolymph. A cochleo-saccular degeneration of Scheibe's type which observed in the white cat may be produced by this ionic change. Cochlear lesion in the deaf human was attributed to the same pathology. Majority of the human cases had canal paresis while the histopathologic observation of the deaf white cat demonstrated nor-

mal structures of the semicircular canals and the utricle. Reasons of this discrepancy have not been explained. Inheritance of deafness in the white cat was a dominant autosomal mode while majority of the human cases did not show the dominant inheritance.

文 献

- 1) Konigsmark, B.W.: Hereditary deafness in man. New Engl. Jour. Méd., 281; 713, 774, 827, 1969.
- 2) Usher, C.H.: On the inheritance of retinitis pigmentosa, with note of cases. Royal London Ophthalm. Hosp. Reports, 19; 130, 1914.
- 3) 菅 文朗, 他: 網膜色素変性, 白点状網膜炎を伴った先天性難聴。耳鼻, 18; 印刷中。
- 4) Waardenburg, P.J.: A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. Amer. J. Hum. Genet., 3; 195, 1951.
- 5) 菅 文朗, 他: 虹彩色調異常を伴った先天性難聴。耳鼻, 18; 83, 1972.
- 6) Neff, W.D. and Hind, J.E.: Auditory threshold of the cat. J. Acoust. Soc. Amer., 27; 480, 1955.
- 7) Suga, F. et al: Physiological and histopathological correlates of hereditary deafness in animals. Laryngoscope, 80; 80, 1970.
- 8) 杉浦昭義: Hedlund 白色ミンクにおける蝸牛・球形嚢変性。Audiology Japan, 12; 431, 1969.
- 9) Fisch, L.: Deafness as part of an hereditary syndrome. J. Laryng., 73; 355, 1959.
- 10) Lindeman, R.C.: Congenital sensorineural deafness. Sensorineural hearing processes and disorders. p. 451, Little, Brown and Co., Boston, 1967.
- 11) Bosher, S.K. et al: Degenerative process in deaf white cat: Possible relationship to unexplained human congenital deafness. Sensorineural hearing processes and disorders. p. 381, Little, Brown and Co., Boston, 1967.
- 12) 小倉義郎, 他: 遺伝関係を認めぬ Waardenburg 症候群の 3 症例。耳鼻臨床, 61; 1082, 1968.
- 13) 岡本晴一: 虹彩異彩症 (Heterochromie der Iris) の数例。中眼, 13; 604, 1922.
- 14) 熊本秀雄: 先天性虹彩異色症(所謂金銀眼)。日眼,

- 38 ; 1630, 1934.
- 15) 東城初治, 他: 不完全白児症と先天性聾啞の合併症例。日眼紀, 9 ; 44, 1958.
- 16) 永谷 憲: 虹彩異色および網膜色素欠損症を合併した先天性聾啞の1例。耳鼻臨床, 51 ; 717, 1958.
- 17) 松本勝男, 他: 先天性虹彩異色(いわゆる金銀眼)と合併した片側聾の1例。耳喉, 33 ; 23, 1961.
- 18) 楠原秀夫, 他: 先天性聾啞に合併した限局性眼球白児の1例。眼臨, 45 ; 681, 1951.
- 19) 松崎 力, 他: 限局性眼球白児症に先天聾が合併した症例。日耳鼻, 68 ; 618, 1965.
- 20) 生駒尚秋, 他: 虹彩色素異常を伴った先天性ろう啞の1例。耳鼻臨床, 62 ; 271, 1969.
- (受付 47.4.4)